UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1952 N° 61

A PROPOS D'UNE OBSERVATION DE MALADIE DE SHEEHAN

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOMÉ D'ÉTAT)

présentée et soutenue publiquement en Juillet 1952

par

JACQUES CHENEAU

Élève à l'École du Service de Santé militaire

MEMBRES DU JURY

MM.	P. MERIEL	Président
	R. SOREL	Assesseurs
	C. DARNAUD	
	L. GERAUD	
M.	BAZEX	Suppléant

TOULOUSE
IMPRIMERIE F. MÉDOUS
8, rue Gutenberg

1952

CHENEAU (Jacques). — A propos d'une observation de maladie de SHEEHAN.
Imprimerie F. MÉDOUS, 8, rue Gutenberg, Toulouse.
Thèse de Médecine, n° 61, juin 1952, 50 pages.

CHENEAU (Jacques). — A propos d'une observation de maladie de SHEEHAN.
Imprimerie F. MÉDOUS, 8, rue Gutenberg, Toulouse.
Thèse de Médecine, n° 61, juin 1952, 50 pages.

CHENEAU (Jacques). — A propos d'une observation de maladie de SHEEHAN.
Imprimerie F. MÉDOUS, 8, rue Gutenberg, Toulouse.
Thèse de Médecine, n° 61, juin 1952, 50 pages.

CHENEAU (Jacques). — A propos d'une observation de maladie de SHEEHAN.
Imprimerie F. MÉDOUS, 8, rue Gutenberg, Toulouse.
Thèse de Médecine, n° 61, juin 1952, 50 pages.

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1952 — N° 61

A PROPOS D'UNE OBSERVATION DE MALADIE DE SHEEHAN

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOMÉ D'ÉTAT)

présentée et soutenue publiquement en Juillet 1952

par

JACQUES CHENEAU

Élève à l'École du Service de Santé militaire

MEMBRES DU JURY

MM.	P. MERIEL	Président
	R. SOREL	
	C. DARNAUD	Assesseurs
	L. GERAUD	
M.	BAZEX	Suppléant

TOULOUSE
IMPRIMERIE F. MÉDOUS
8, rue Gutenberg

1952

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

	MM.
Doyen	LEFEBVRE.
Assesseur	BRUSTIER.
Doyens honoraires	GORSE, CALVET.

Professeurs honoraires :
MM. RISPAL, MÉRIEL, RIBAUT
LAFFORGUE, SERR, VALLOIS.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique de neurologie et psychiatrie	RISER.	Pathologie int. et clin. des maladies de la tuberculose	MOREL.
Clinique médicale	TAPIE MÉRIEL	Bactériologie - Hygiène - Médecine sociale	ANDRIEU.
Clinique obstétricale	GUILHEM.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE.
Physiologie	SOULA.	Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.).
Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING.	Matière médicale	VINCENT.
Physique biologique et médicale	BUGNARD	Hydrologie thérapeutique et climatologie	(N).
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA.	Anatomie pathologique	FABRE (J.).
Chimie et toxicologie	BRUSTIER.	Clin. oto-rhino-laryngologique et chir. maxillo-faciale	CALVET.
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL.	Clinique ophtalmologique	CALMETTES.
Clinique chirurgicale et gynécologie	LEFEBVRE.	Chimie biologique	VALDIGUIÉ (P.)
Anatomie	LAZORTHES.	Médecine lég. et du travail	PLANQUES.
Histoire naturelle	DELAS.	Histologie et embryologie	BROUSSY.
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.).	Médecine sociale	BOUNHOURE.
Pharmacie	CAUJOLLE.	Thérapeutique	GADRAT.
Chimie gén. pharm.	BLANC.	Pathologie chirurgicale	GRIMOUD.
Professeur à titre personnel	BAISSET.	Clinique odonto-stomatologique	CADENAT.

PROFESSEUR SANS CHAIRE

Anatomie	M. COULOUMA.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	POULHÈS.	Bactériologie	Mme ENJALBERT.
Histologie	BIMES.	Chimie biologique	POLONOVSKI.
Sciences naturelles	BOUISSET.	Physique médicale	AUVERGNAT.
Pharmacie	COUTURIER. (Ch. de F)	Botanique	Mme D.-MATHOU.

AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Médecine	DARNAUD.	Obstétrique	PONTONNIER.
	GÉRAUD.	Chirurgie	RIEUNAU.
	DARDENNE.		DIEULAFÉ.
	LAPORTE (J.).		DAMBRIN (P.).
	BAUDOT.	Oto-rhino-laryngologie	CLAUX.
Ophtalmologie	DEODATI.	Urologie	LHEZ.
Physique médicale	MARQUÈS.		

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.		MM.
Législation pharmaceutique	BOUISSET.	Psychiatrie	GAYRAL.
Tuberculose	MOREL.	Chimie analytique	BLANC.
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT.	Hydrologie et géologie	ASTRE.
Dermatol. et syphiligraphie	BAZEX.	Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS.
Chimie minérale	BLANC.	Pharmacodynamie (Méd.)	BAISSET.
Chimie pathologique	VALDIGUIÉ (P.).	Pharmacodynamie (Pharm.)	CAUJOLLE.
Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	GUILHEM.	Bactériologie et hygiène	LAPORTE.
Cryptogamie	Mme D.-MATHOU.	Urologie	LHEZ.
Parasitologie	BAUDOT.	Ophtalmologie	DEODATTI.
Histologie	PLANEL.	Neuro-chirurgie	LAZORTHES.
Chimie biologique	DOUSTE-BLAZY.	Mycologie	MORQUER.
		Physiologie	LAPORTE (Y.)

Secrétaire de la Faculté..... ARGILAS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération du 12 mai 1891).

R. UNIV. BIBLIOTHEEK GENT

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Si tôt disparu.

A MA MÈRE

Seul soutien de mes premières années d'études.

Gage de ma profonde affection et de ma reconnaissance.

A MA FEMME

En témoignage de mon profond amour.

Elle est pour moi un auxiliaire précieux et adroit dans toutes mes entreprises, et fut pour beaucoup dans la réalisation de ce travail.

A LA FAMILLE DE MA FEMME

A MES AMIS

A MES CAMARADES DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR MÉRIEL

Professeur de Clinique Médicale,
Médecin des Hôpitaux,
Membre de la Société Française de Cardiologie.

Après nous avoir autorisé à fréquenter son service de clinique médicale à la Faculté, il nous a fourni les documents dont nous avions besoin et nous fit l'honneur de présider notre Jury de thèse. Nous l'en remercions vivement en lui exprimant notre reconnaissance dévouée et respectueuse.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR SOREL

Professeur de Clinique Médicale Infantile,
Chevalier de la Légion d'honneur.

En reconnaissance pour l'accueil qu'il nous réserva toujours dans son service et pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de faire partie de notre Jury de thèse.

MONSIEUR LE PROFESSEUR DARNAUD

Professeur Agrégé.

Qui voulut bien nous inspirer ce sujet de thèse. Il nous dirigea de ses conseils tout au long de nos études.

Hommage respectueux.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GÉRAUD

Professeur Agrégé,
Médecin des Hôpitaux.

En témoignage de déférente gratitude pour son enseignement.

Respectueux remerciements pour l'honneur qu'il me fait en participant à mon Jury.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BAZEX

Chargé de Cours à la Faculté,
Médecin Dermatologiste dans les Hôpitaux.

Nous le remercions vivement de bien vouloir participer à notre Jury.

A MONSIEUR LE DOCTEUR RENÉ SUC

A MADAME LE DOCTEUR SUC

Expression de la profonde amitié qui relie nos deux familles.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DENARD

En remerciement de l'aide qu'il m'a donnée dans la mise au point de ce travail.

Respectueux souvenir.

A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX CIVILS ET MILITAIRES
DE TOULOUSE ET DE LYON

A MES CHEFS

INTRODUCTION

Ces derniers mois, nous avons pu voir dans le service une malade sur laquelle a été porté le diagnostic, considéré comme rare, de maladie de Sheehan. Ce n'est d'ailleurs pas en raison de sa rareté, qui en ferait une sorte de curiosité médicale, que nous avons jugé utile de faire à ce propos un aperçu général avec vue d'ensemble sur la littérature. Si, en réalité, toutes les femmes au monde qui sont victimes d'une hémorragie grave, avec collapsus durable et sévère, pouvaient toutes êtres sauvées; si le sens clinique de praticiens avertis arrivait à déceler les défaillances minimes de l'hypophyse, les dégageant des manifestations glandulaires et organiques de tous les jours, alors le syndrome de Sheehan serait considéré comme l'un des diagnostics fréquents de la médecine. Cependant, dans la plupart des cas, les femmes en couches ayant trop perdu de sang meurent, et leur histoire s'arrêterait là, si un endocrinologiste à la recherche de statistiques ne pratiquait sur leur glande pituitaire des coupes révélatrices.

C'est ainsi que SHEEHAN découvrit l'immense pourcentage de femmes qui, décédées dans ces conditions, avaient les lésions histologiquement pathognomoniques de la maladie qui porte depuis son nom. Dans un autre ordre d'idées, tous les intermédiaires se trouvent entre

la femme subnormale présentant une hypoglycémie latente et un myxœdème à peine sensible, et la cachexie intense, avec déficience générale de tous les organes, que SIMMONDS décrivit le premier, et qui n'est en réalité qu'un stade ultime et compliqué de l'affection. Qui ne serait tenté devant une femme pâle, sans forces, frileuse, dont la formule sanguine ne révèle qu'une réduction à trois millions des hématies, de parler d'anémie normochrome consécutive à la convalescence de couches pénibles, et de traiter la malade comme telle? Ce fait se produit fréquemment, et nous en avons l'indice dans le nombre d'années (quelquefois 10 ou 15) qui s'écoulent avant le diagnostic chez la plupart des malades. Une autre preuve de la relative fréquence de la maladie est l'abondance de cas publiés par les auteurs particulièrement intéressés par la question, contrastant avec le vide du reste de la littérature. SHEEHAN n'en avait-il pas suivi cinquante-quatre à lui seul ? Ceci ne peut s'expliquer par la coïncidence, mais par une meilleure connaissance des symptômes par les spécialistes.

Il n'est donc pas douteux que, dans la maladie qui nous occupe, les erreurs de diagnostic ne soient plutôt la règle que l'exception. Pourtant, à quelles catastrophes de thérapeutique de telles erreurs peuvent-elles mener ? Injecter sans résultats des extraits de foie, du fer, de la vitamine B12, n'a guère comme inconvénient que de faire perdre à la prétendue anémique du temps, de l'argent et de l'espoir. Mais quand on pense que le quart de la dose thérapeutique ordinaire de poudre de corps thyroïde suffit pour déclencher chez les êtres

amoindris une crise addisonnienne pouvant être mortelle, et que la désoxycorticostérone elle-même risque de provoquer des désordres graves chez une femme chez laquelle on porte le diagnostic, juste d'ailleurs, mais incomplet, d'insuffisance surrénalienne aiguë, on conçoit quelles armes à double tranchant les médecins possèdent, lorsqu'ils ne sont pas éclairés par une diagnostic précis et fidèle.

Enfin, le thérapeute est actuellement bien armé contre cette maladie. Dès SHEEHAN, si l'on déplorait l'inefficacité remarquable des extraits hypophysaires, l'opothéropie était alors suffisante pour permettre à ces malades de mener une vie ralentie certes, mais acceptable. Actuellement, aucun progrès réel n'a été fait concernant les extraits totaux de cette glande, et nous ignorons les résultats des hormones spécialisées, comme l'A. C. T. H. Mais nous possédons d'ores et déjà deux observations illustrant l'énorme amélioration apportée par la cortisone, qui a permis l'équilibration très satisfaisante de nos deux malades. Signalons enfin la gamme des antibiotiques qui peuvent, en cas d'infection banale surajoutée chez ces malades débiles et prédisposées, sauver la situation en rétablissant promptement l'état d'équilibre artificiel apporté par les injections d'hormones.

Il est clair que, si la maladie de Sheehan était mieux connue et son éventualité plus souvent soulevée, bien des vies humaines seraient sauvées, bien des enfants retrouveraient le soutien maternel momentanément anihilé par la maladie.

OBSERVATION

M^me^ L. S..., 27 ans, hospitalisée le 2 avril 1952, dans le service de Médecine Nord, à Purpan, pour asthénie et amaigrissement.

Dans son passé, on ne relève aucun antécédent pathologique, mais elle a eu successivement huit grossesses, aux âges respectifs de 17, 18, 20, 22, 23, 24, 25, 26 ans; tous ses huit enfants sont actuellement en bonne santé. Cependant, la dernière grossesse fut moins bien supportée que les précédentes, et se termina par un accouchement compliqué d'une hémorragie importante, qui nécessita son hospitalisation d'urgence dans un établissement de Mulhouse. Elle présentait alors des signes d'hémorragie grave avec vomissements, qui furent traités et guéris par des transfusions de sang et de sérum.

Huit jours après, les vomissements reprennent avec amaigrissement, asthénie, anorexie. Absence de retour de couche et de montée laiteuse. Cet état se prolonge, avec de rares périodes de rémisson, jusqu'à son hospitalisation, quatre mois après, à Toulouse.

A l'entrée, on remarque un amaigrissement de dix kilos qui a ramené le poids à 40 kg. 600. Tous les examens montrent un déficit global endocrinien et métabolique.

a) Au point de vue ovarien, il n'y a pas eu de retour de couches, et il persiste une aménorrhée complète. Vulve et vagin sont atrophiés, d'aspect sénile; l'utérus antéversé, dur, hyperinvolué; les culs-de-sac souples, sans possibilité de percevoir les annexes. Trois frottis vaginaux successifs témoignent d'une carence folliculinique très accentuée.

b) Au point de vue thyroïdien, cliniquement, on relève : somnolence, frilosité, hypotermie à 36°5; la peau est sèche, les cheveux cassants et rares, les dents cannelées et cariées, la queue du sourcil dépeuplée, le métabolisme de base est inférieur de 24 % à la normale.

c) Au point de vue surrénal, la malade accuse de l'asthénie, des lipothymies à jeun. Nous pratiquons une glycémie, à 0 g. 75, et une épreuve d'hyperglycémie provoquée, qui fait monter le sucre sanguin à 1 g. 2 en 30 minutes, avec hypoglycémie réactionnelle à 0.55 trois heures trente après l'ingestion de glucose. La tension est base à 10,5/6; l'excrétion des 17 cétostéroïdes est de 3 milligrammes en 24 heures; le test de Thorn amène une très faible réaction des éosinophiles (de 172 à 108)

Par ailleurs, les examens: rénal, pulmonaire, cardiaque, ne révèlent aucune anomalie

On pratique également une numération globulaire, qui montre une anémie modérée à trois millions six cents mille; le nombre de globules blancs est normal, avec éosinophilie à 8 %.

L'état psychique de la malade est éminemment favorable. Elle veut guérir et accepte tous examens et traitements requis. Cependant, depuis le début de sa maladie, elle se trouve instable, irritable, pleure facilement pour une cause minime et contre sa volonté.

Cette déficience endocrinienne massive est rangée dans le cadre de la maladie de Sheehan, et l'on met en œuvre une thérapeutique hormonale en vue de stimuler l'hypophyse et de remonter l'état général :

Cortisone, 12,5 milligrammes par jour; percortène, 3 milligrammes, tous deux par voie intramusculaire; cyclœstrol buccal à doses croissantes, de 1 à 10 milligrammes par jour pendant dix jours; vitamine B12, 25 gammas; hépatrol.

La malade collabore parfaitement, son appétit revient et son état s'améliore rapidement.

Au bout de dix jours, une poussée thermique due à un abcès dentaire oblige à suspendre la thérapeutique. La malade pesait alors 48 kilos.

Après cet épisode fébrile d'une durée de huit jours, au cours duquel le poids diminua de 3 kilos, on reprend le traitement précité, en particulier la cortisone à la dose prudente de 6 milligrammes et avec les précautions d'usage, et l'on adjoint 5 centigrammes quotidiens d'extrait thyroïdien

L'amélioration se poursuit et, le 23 mai, la malade sort. A cette date, le poids s'est stabilisé à 50 kilos; l'appétit est normal, le caractère plus stable; phanères et téguments ont repris leur aspect normal; la tension se maintient à 13/8. Cependant, une grande asthénie

persiste; le taux des 17 cétostéroïdes est encore bas, à 3 milligrammes par jour. La malade pousuit chez elle le traitement : extrait thyroïdien 5 centigrammes; cyclœstrol, 1 milligramme par jour, 15 jours par mois; syncortyl

Revue le 29 mai, elle va très bien, se repose, pèse 50 kilos.

Revue le 12 juin. A la suite d'une erreur d'interprétation dans la conduite du traitement, la malade a cessé toute thérapeutique pendant 15 jours, avec comme résultat un nouveau fléchissement de son état général : asthénie physique et intellectuelle, nouvel amaigrissement de 3 kilos, perte de cheveux et de poils, tant aux sourcils qu'à l'aisselle et au pubis.

HISTORIQUE

L'observation de ce cas, unique à Toulouse à notre connaissance, nous a fait rechercher les données de la littérature publiées jusqu'à nos jours, afin d'effectuer une mise au point clinique, biologique et thérapeutique.

Déjà en 1913, GLINSKY faisait remarquer l'absence de notions précises concernant le fonctionnement de l'hypophyse antérieure. Les extraits, disait-il, n'apportaient que peu de renseignements à l'expérimentateur. Quant à l'ablation de l'organe chez l'animal, elle s'avérait aléatoire, trop de tissus étant lésés au cours de l'intervention. Pourtant, de l'histologie, et en particulier de la riche vascularisation de la glande, ainsi que de ses modifications physiologiques, telles que la grossesse, ou pathologiques, telles que acromégalie et gigantisme, il concluait à la haute importance de celle-ci. Il conseilla d'étudier l'hypophyse antérieure par l'intermédiaire de la clinique, et rapporta deux cas de nécrose postpartum du lobe antérieur de l'hypophyse avec autopsies à l'appui. L'une des femmes était morte d'infection puerpérale neuf jours après un accouchement hémorragique ; l'autre, cardiaque valvulaire, décédée après un avortement de six mois.

Un an plus tard, SIMMONDS découvre, au cours d'une autopsie systématique, la lésion hypophysaire, et décrit à propos de cette observation, la maladie qui porte encore son nom.

Nous arrivons en 1936, où un auteur suédois, Eskil KYLIN rapporte le résultat de 24 greffes hypophysaires. Comme, en 1936, les travaux de SHEEHAN n'avaient pas encore paru, le syndrome qui nous occupe n'était pas encore bien individualisé et nous n'avons retenu qu'une quinzaine d'observations environ, et encore s'agit-il peut-être de cas impurs; KYLIN basait son diagnostic sur l'amaigrissement, souvent absent comme nous le verrons plus loin, et il signale parmi ses malades un gros pourcentage de pigmentations à type addisonniennes, ce qui n'est absolument pas classique dans les syndromes hypophysaires; et il pourrait s'agir là, soit d'insuffisance surrénale primitive, soit d'anorexies mentales banales. Dans ce dernier cas, les heureux résultats du traitement pourraient être dus au choc psychologique provoqué par l'intervention.

Si nous admettons que ces diagnostics étaient justes, nous pouvons rapporter l'effet du traitement aux hormones secrétées par la nouvelle hypophyse greffée, ce qui est le plus logique et le plus probable. Cependant, il est classiquement admis que l'hétéro-greffe d'organes échoue dans la totalité des cas. Ceci permet de soulever l'hypothèse d'une action non spécifique de la néo-hypophyse, agissant à la manière des implants de Filatov.

L'année suivante, SHEEHAN. dans une série de publications, étudie au double point de vue anatomique et

clinique les troubles liés à la nécrose de l'hypophyse dans le postpartum. Il étudie par sections systématiques la glande pituitaire de femmes mortes dans les suites de couches; il signale la fréquence et l'importance des lésions au niveau du lobe antérieur, qu'il y ait eu ou non des signes de déficience glandulaire. Parallèlement il dégage, d'une série de cas cliniques, un tableau beaucoup plus nuancé que la description initiale de SIMMONDS, allant de la forme grave souvent mortelle aux cas plus légers, évoluant fréquemment vers la guérison spontanée. Dans les années qui suivent, il précise le pronostic et le traitement. Il signale la possibilité de guérison totale des cas graves par une nouvelle grossesse, et publie des observations à l'appui. Nous tenons à préciser ces derniers points par une analyse fidèle des textes.

Evolution spontanée : SHEEHAN cite 54 cas, parmi lesquels il en dégage 12 atteints d'atrophie génitale complète et chez qui aucune guérison ni même amélioration n'est advenue. Sur les 42 restantes, il note trois guérisons spontanées complètes; toutes les autres n'accusèrent aucune amélioration clinique, mises à part quelques hémorragies génitales faibles, rares et irrégulières.

En 1938, il rapporte huit cas de guérison complète par grossesse :

Premier cas : Il s'agit d'une femme de 37 ans, 9 pare. Au quatrième accouchement, à l'âge de 30 ans, survient une hémorragie avec rétention placentaire et collapsus. Dans les suites, s'installe une maladie de Simmonds

typique avec agalactie, aménorrhée et autres signes caractéristiques. Cet état est amélioré par une cinquième grossesse suivie d'accouchement normal; la santé se maintient au cours et à la suite de la sixième gestation; mais un septième accouchement compliqué d'hémorragie la ramène à son état pathologique antérieur.

Une huitième couche n'apporte aucune amélioration; à la neuvième délivrance, la malade succombe à une hémorragie. A l'autopsie, lésions typiques.

Un tel cas est tellement schématique qu'il est impossible de nier la possibilité de guérison par grossesse ultérieure.

Les sept autres cas se résument comme suit : quatre améliorations par grossesses et accouchements normaux; deux améliorations par grossesses et avortements; une rechute survenue au cours d'une nouvelle grossesse hémorragique, guérie cependant à la gestation suivant; deux non améliorées par un second accouchement compliqué. Parmi ces deux dernières, l'une mourut des conséquences du choc obstétrical, alors que la seconde put être guérie par une troisième gestation.

Ces exemples sont frappants par la constance des résultats observés, et conduiraient à conseiller la grossesse chez les femmes atteintes de la maladie. Malheureusement, la réalisation se heurte à de grosses difficultés, qui sont la dispareunie, la perte de la libido, l'atrophie génitale et l'absence d'ovulation, tous signes présents chez la quasi-totalité des malades. SHEEHAN le signale et conseille de provoquer une nouvelle matu-

ration des organes génitaux par le moyen des hormones sexuelles et hypophysaires, dans le but d'obtenir une grossesse salvatrice. Il publie, en 1939, les résultats d'une expérience pratiquée dans ce sens, et dont voici l'essentiel.

Femme de 34 ans, 4 pare, dont les trois premiers accouchements se sont déroulés normalement: le dernier s'est compliqué de collapsus et d'hémorragie. Dans les suites, pas de lactation ni retour de couches; installation de troubles thyroïdiens, avec signes cutanés, psychiques, pileux; troubles génitaux, avec atrophie des seins, absence de glycogène vaginal, disparu avec cependant conservation des coïts; troubles surrénaux; hyperglycémie provoquée à courbe aplatie. L'auteur institue un traitement hormonal, initialement par extraits hypophysaires, sans aucun résultat. La folliculine employée seule n'obtient pas davantage de succès. Une thérapeutique mixte est alors instituée : folliculine, 37 jours; addition de progestérone du 21e au 37e jour, d'extrait hypophysaire du 26e au 32e. Les hémorragies qui s'ensuivent sont absolument incohérentes, sans aucune ressmblance avec les règles. Mais les organes génitaux se développent, et la patiente devient enceinte. La grossesse se déroule normalement, il y a lactation, retour de couches et guérison clinique.

Nous arrivons en 1945, où Cooke cite deux cas intéressants par leur coexistence avec un cancer. La première femme, aménorrhéique depuis l'âge de 30 ans, date de son dernier accouchement, meurt à 39 ans d'une tumeur de la vessie, et l'autopsie montre les lésions classiques de nécrose hypophysaire avec micro-

splanchnie généralisée. La seconde est décrite plus en détail : il s'agit d'une femme de 59 ans, dont les seuls antécédents relevés sont des douleurs gastriques vagues. Elle a eu quatre accouchements, dont le dernier, datant de 27 ans, se compliqua d'une forte hémorragie. Dans les suites, l'interrogatoire fait préciser l'absence de montée laiteuse, avec depuis lors deux menstrues seulement, faibles et espacées de quatre mois. L'examen révèle atrophie mammaire, dépeuplement des régions chevelue, pubienne, axillaire; frilosité; pas de perte de la libido. Malade très cachectique présentant des œdèmes malléolaires. Le laboratoire révèle une hypoglycémie à 0,65 gramme par litre; réponse normale à l'hyperglycémie provoquée; et achlorhydrie au tubage. On tente un test à l'insuline qui fait tomber la glycémie d'un niveau initial de 0,78 à 0,36 en 45 minutes, à 0,30 en une heure. Comme dans tous les cas que nous avons pu relever, l'épreuve est suivie par un coma hypoglycémique qui cède bien au glucose et à l'adrénaline. On ne trouve pas de 17 cétostéroïdes dans l'urine. La malade meurt de cachexie. A l'autopsie, on trouve, en dehors des signes hypophysaires et de la microsplanchnie, un cancer de l'estomac envahissant le péritoine, qui avait passé inaperçu cliniquement.

La coexistence des deux affections a-t-elle un rapport de cause à effet, ou représente-t-elle une simple coïncidence ? Nous penchons vers cette dernière hypothèse, vu la fréquence du cancer et étant donné que nous pu rassembler que ces deux cas parmi les observations étudiées.

Nous avons retrouvé dans un journal américain de 1946, une observation intéressante par l'absence d'hémorragie au cours de l'accouchement. La voici dans ses grandes lignes :

Il s'agit d'une primipare ayant présenté pendant sa grossesse des signes d'éclampsie accompagnée d'hypertension artérielle, albuminurie, œdèmes, céphalées, vomissements, hémorragies rétiniennes, azotémie à 1,7 gramme. A l'accouchement, les pertes n'excèdent pas 400 grammes, mais il survient un choc durant neuf heures, traité par plusieurs perfusions de sang et sérum. Par erreur, on perfuse par voie intraveineuse un litre d'eau distillée, qui déclenche un épisode comateux, probablement dû à une crise d'hypoglycémie. En effet, la malade reprend conscience sitôt après l'injection de glucose, pour retomber ensuite. Pendant plusieurs jours, elle reçoit une perfusion continue de glucose; des extraits antéhypophysaires sont essayés sans résultat. On institue un traitement à la désoxycorticostérone en continuant les perfusions glucosées. A ce moment, le métabolisme de base est — 31 % ; une amélioration très sensible se manifeste; malheureusement, l'évolution est interrompue par une thrombophlébite de la saphène correspondant aux perfusions glucosées et qu'un traitement médico-chirurgical énergique fait régresser. De l'extrait thyroïdien distribué à ce moment semble précipiter l'évolution : la malade meurt quelques jours après dans un tableau de septicémie aiguë.

Cette observation se résume en quatre points :

— Toxémie gravidique à l'origine du syndrome.

— Forme hypoglycémique pure de la maladie.

— Incident de traitement au sérum glucosé, qui provoque une septicémie, d'ailleurs aggravée par l'extrait thyroïdien.

— Intolérance à l'extrait thyroïdien, qui précipite l'évolution fatale.

Arrivons à 1951 où nous trouvons 7 cas publiés dans la littérature américaine.. Il s'agit de malades à peu près identiques ayant toutes présenté des épisodes aigus. Il y a eu quatre décès dans un tableau de coma hypoglycémique ou addisonnien; les autres ont pu être équilibrées.

La même année, le *British Medical Jounal* relève deux cas, tous deux anciens de plus de dix ans, et à formes respectivement thyroïdienne et surrénalienne. La première, 10 pare de 42 ans, avait subi, treize ans auparavant, un accouchement hémorragique avec transfusion, n'avait vu survenir ni lactation ni menstrues. Son état général avait décliné, le médecin l'envoya à l'hôpital avec le diagnostic d'anémie. A l'entrée, allure myxœdémateuse, avec troubles trophiques des téguments, absence de poils publiens et axillaires, apathie, atrophie génitale, hypotension. Les examens de laboratoire montrent une anémie à 3.700.000, granulopénie à 4.000 et éosinophilie à 6 %. A l'électrocardiogramme, bas voltage. Seules des traces dde 17 cétostéroïdes sont présentes dans les urines. Un test à l'insuline (une unité trois quarts intraveineuse) est tenté avec, comme

conséquence l'habituel coma hypoglycémique. Le sucre sanguin passa, au cours de l'épreuve, de 33 milligrammes à 31 en cinq minutes, à 17 à quinze minutes, à 22 en une demi-heure. On traite le coma par glucose adrénaline sans résultat immédiat.

Le traitement alors institué est à base de cortine, de propionate de testostérone, médicament mal toléré qui crée de l'insomnie. L'extrait thyroïdien (13 milligrammes) est tenté, mais occasionne de la diarrhée. On substitue à la cortine la désoxycorticostérone dont on implante 200 milligrammes.

La malade sort de l'hôpital avec un traitement d'entretien, y revient en plein coma, traité alors par la cortine. A sa sortie, on pratique de nouveaux implants de désoxycorticostérone; on distribue régulièrement de l'hormone thyréotrope. Elle reste équilibrée, capable d'effectuer un mince travail, mais toujours anémique et myxœdémateuse.

Une seconde observation concerne une femme de 48 ans, très hémorragique à ses deuxième et cinquième accouchements, depuis lequel elle est restée aménorrhéique et en mauvais état général. Elle consulte pour anémie et douleurs gastriques et, quelques jours après, intègre l'hôpital dans le coma.

A l'examen : myxœdème, absence de poils, atrophie génitale, purpura. On pose le diagnostic d'hypoglycémie, mais le glucose intraveineux n'apporte qu'une amélioration incomplète. C'est alors qu'on pense à la maladie de Simmonds : les 17 cétostéroïdes sont en effet à 0.5 milligramme. On donne de la cortine, de

l'extrait thyroïdien (qui n'est pas toléré : hypotension), 10 milligrammes de testostérone par voie sublinguale. La malade est améliorée, non guérie.

En résumé, le premier cas, à forme myxœdémateuse et anémique à son premier séjour à l'hôpital, présentait au deuxième, des accidents à prédominance surrénalienne. La seconde était une forme à type d'inuffisance surrénalienne presque pure. Il est à remarquer que les deux malades présentèrent plusieurs intolérances à des médicaments, respectivement l'extrait thyroïdien, la testostérone, l'insuline. Enfin, le traitement, s'il a eu le résultat appréciable de maintenir les malades en vie, fut loin d'apporter la guérison de tous les symptômes subjectifs.

Eward, Clarck et Murray nous rapportent récemment un cas intéressant par les erreurs de diagnostic successives qu'il a causées et par l'évolution consécutive au traitement. L'un de ces auteurs fut appelé en consultation pour crises convulsives au bras gauche. Comme antécédents, on relevait seulement une luxation congénitale de la hanche. Mère de trois enfants, son troisième accouchement avait été prolongé, compliqué d'hémorragie et de choc. L'enfant survécut un jour. Les règles ne reparurent pas ; il persista de la fatigue, de la somnolence, avec absence totale de libido. A ce moment le diagnostic posé avait été l'anémie. Plus tard, un autre médecin la traita par de l'extrait thyroïdien, avec un résultat insignifiant. En 1949, la malade avait présenté un épisode de confusion avec sueurs très abondantes, qui cessa à la prise d'une boisson. Elle se

plaignait alors de douleurs abdominales, parole voilée, somnolence. Cet accident se renouvela en 1950, additionné de crises convulsives au bras gauche, pour lesquelles l'un des auteurs avait été appelé. Ce dernier demanda l'admission d'urgence à l'hôpital, avec le diagnostic d'hypertension intracranienne. Là, une injection de sérum glucosé hypertonique amena une reprise de conscience anormalement rapide et transitoire. A l'examen, on notait alors un aspect bouffi, des poils et des dents rares, hypotension à 8, atrophie génitale. Au point de vue du laboratoire, légère anémie à 4 millions, glycémie à 0,41. Le diagnostic du syndrome de Sheehan fut porté et la malade traitée comme telle : sérum glucosé à 10 % : désoxycorticostérone, que des œdèmes obligent à arrêter; adrénaline; extraits surrénaux naturels oléo-hydrosolubles; cortisone 50 milligrammes, dont l'heureux effet se manifeste au cinquième jour, ce dont témoigne la glycosurie survenue à ce moment ; on diminue alors la dose à 25 milligrammes par jour. Dans les premiers jours, la malade était nourrie exclusivement par voie intraveineuse; puis on passa à la sonde duodénale; après quoi, elle fut autorisée à prendre des repas normaux, mais petits et répétés L'évolution est assez irrégulière, l'équilibre potassium-sodium s'avérant difficile; elle fut coupée par une insuffisance cardiaque passagère cédant à la digitale, et par un épisode douloureux abdominal, probablement rattachable à une crise surrénale frustre. Pendant deux mois, la malade se traita chez elle par des extraits surrénaux et thyroïdiens. Passé ce délai, elle était considérablement améliorée, mais était por-

teuse d'une paralysie bilatérale des péronniers et extenseurs du pied. Ceci fut rapporté au traumatisme causé par le long séjour au lit de la malade. Le laboratoire montra un métabolisme abaissé de 23 %; natrémie à 300 milligrammes pour 100 centimètres cubes de sérum; kaliémie à 17,5 milligrammes. A la sortie définitive de l'hôpital, on avait ordonné le traitement suivant : extraits surrénaux en solution huileuse; 1,05 milligramme de désoxycorticostérone (dose très faible, due à l'intolérance répétée de la malade à ce médicament qui provoquait de l'œdème). A sa dernière visite de surveillance, la glycémie était remontée à 0,70, le métabolisme à — 10 %.

En résumé, cette malade très gravement atteinte, à forme surrénalienne intense prédominante, a pu être équilibrée mieux que toutes celles que nous avons étudiées auparavant, grâce à l'inestimable appoint de la cortisone.

CLINIQUE

A la lumière de ces faits, nous pensons utile de faire le point sur la question, en nous étendant sur la proportion dans laquelle nous avons retrouvé chacun des signes tout au long de la littérature.

Étiologie

Depuis Sheehan, la notion d'accouchement difficile est devenue inséparable de la maladie, à tel point que son absence suffit à en exclure le diagnostic. Parmi les complications, nous avons retrouvé, en premier lieu, l'hémorragie quasi constante. Puis viennent, dans l'ordre, le collapsus, la rétention placentaire, l'infection, ces trois manifestations accompagnant facultativement l'hémorragie. Éclampsie et accidents gravido-cardiaques ont été à l'origine respectivement de deux cas, sans hémorragie concomittante. Citons comme circonstances d'apparition des incidents l'accouchement prématuré, le siège, et en général toutes les dystocies.

L'âge et la parité ont une influence certaine, ceci prouvé par le nombre considérable (56 % d'après Sheehan) de multipares entre 30 et 45 ans. Cette incidence est proportionnelle d'ailleurs à celle de l'hémorragie dans ces mêmes cas.

Anatomie pathologique

a) *L'hypophyse :* à l'œil nu, elle apparaît diminuée de volume, son poids réduit de moitié environ

Sous le microscope, on voit de la séclore envahissant au moins 60 % du lobe antérieur. Les tissus en avant et au-dessous de la tige, ainsi qu'une couche périphérique sur le pourtour de la glande sont le plus souvent indemnes. Le tissu fibreux, pauvre en cellules, fait corps avec la capsule, dont il est difficile de le cliver. Nombreuses thromboses dans les vaisseaux afférents. Dans le parenchyme, les cellules chromophobes prédominent, α et β sont rares.

b) *Thyroïde :* son volume est très diminué, de 25 g. en moyenne à 12 environ; le parenchyme fonctionnel est réduit au tiers environ, avec disparition complète de la colloïde.

c) *Surrénales :* macroscopiquement réduites à un tiers de leur volume normal; histologiquement, il y a des vacuolisations au niveau des zones glomérulée, réticulée, plus rarement de la zone fasciculée. La médullaire est normale.

d) *L'ovaire :* est également le siège de lésions d'atrophie, ne contient ni corps jaune ni follicule en voie de maturation.

e) *Tous les autres organes*, mis à part le système osseux, sont teints de microsplanchnie, leur volume est réduit du tiers environ de sa valeur habituelle.

Pathogénie

Sheehan explique la nécrose hypophysaire par des phénomènes vasculaires : au moment de la grossesse, la glande pituitaire est le siège d'une hypertrophie considérable siégeant au niveau de son lobe antérieur. Glinsky avait déjà remarqué ces phénomènes, qu'il rapprochait point par point de ceux survenant au cours de la ménopause spontanée ou chirurgicale. Après l'accouchement, survient une involution rapide de l'organe, simultanée ou consécutive à une réduction considérable de l'apport vasculaire sanguin. Si, à cette réduction physiologique de la nutrition de la glande, se surajoute une cause d'ischémie telle qu'anémie aiguë ou collapsus, la nécrose survient par thrombose vasculaire ou infarctus. Il est à remarquer que Sheehan, au cours de ses autopsies sytématiques de femmes mortes en couches, n'a découvert de lésions que chez les sujets décédés après la quatorzième heure suivant l'accouchement; ceci correspondrait au délai nécessaire à l'établissement des lésions d'infarcissement.

Pour Selye, le mécanisme serait tout autre : il s'agirait d'un épuisement de la glande, sollicitée au maximum et au delà de ses limites de résistance par le choc obstétrical.

Clinique

La plupart des auteurs signalent un temps de latence souvent considérable, dix ans et plus, avant l'établissement de la maladie. Nous n'avons jamais retrouvé ce

délai, qui en précèderait en réalité, non les premiers symptômes, mais le diagnostic même. Nous décrirons la forme typique, de gravité moyenne, curable par les moyens hormonaux habituels.

La maladie s'installe progressivement chez une femme déjà très affectée par son accouchement difficile. Le premier signe dans l'ordre chronologique est une hypoglycémie soit latente, et auquel cas elle passe entièrement inaperçue dans la presque totalité des cas, soit accompagnée de troubles divers allant jusqu'au coma. Cet abaissement du glucose sanguin persiste et devient définitif, ce qui le distingue de l'hypoglycémie consécutive à un accouchement normal.

Puis l'attention du médecin, de la malade et de l'entourage est attirée par une agalactie, totale en général; quelquefois, il y a simple hypogalactie, mais le lait se tarit rapidement. Tout ceci contraste avec les lactations normales consécutives aux grossesses précédentes.

Bien que la femme ne nourrisse pas, les règles ne reparaissent point; quelquefois pourtant, il survient un teintement hémorragique, irrégulier, espacé.

La convalescence de l'accouchement se fait mal; l'accouchée se plaint d'anorexie, amaigrissement, asthénie physique et intellectuelle avec lenteur de la parole, fatigabilité, frilosité, quelquefois vertiges, éblouissements, somnolence à jeun.

Ce début est souvent coupé par des crises aiguës, allant des convulsions au coma, et déclenchées par une cause minime.

A la période d'état, la malade ne s'est pas relevée de ses dernières couches, bien plus, son état a empiré. Les signes fonctionnels sont restés les mêmes que dans les semaines et les mois qui suivirent l'accouchement; nous les avons rappelés plus haut. L'amaigrissement, en particulier, est extrêmement variable, allant du type cachectique primitivement décrit par SIMMONDS, au maintien d'un poids normal, voire même à l'augmentation de poids due à l'infiltration généralisée myxœdémateuse.

D'autres fois, le médecin est appelé d'urgence pour un coma avec convulsions; il erre jusqu'au moment où une injection glucosée, pratiquée souvent fortuitement pour une tout autre cause, réveille la patiente provisoirement et met sur la voie du diagnostic.

A l'examen, l'interrogatoire fait préciser l'absence de règles, ainsi que les autres signes génitaux : les seins sont de taille insignifiante; vulve et vagin sont atrophiés de même que l'utérus, et affectent un aspect sénile. Il n'y a pas de libido; les coïts sont douloureux, rares et même le plus souvent absents. Le laboratoire rapporte l'absence complète de glycogène vaginal, ainsi qu'une carence hormonale évidente tant sur le frottis qu'à la biopsie, qui d'ailleurs s'avère très difficile.

Les symptômes de défaillance thyroïdienne manquent rarement; la plupart des malades ont l'aspect d'une myxœdémateuse typique, avec leur peau dystrophique, glabre, souvent infiltrée et bouffie. Tous les poils du corps sont rares, les cheveux fins, cassants, éclaircis, la queue du sourcil dépeuplée, les aisselles

glaires, le mont de Vénus d'aspect infantile. Les dents sont en mauvais état à la suite de leur friabilité particulière. Le métabolisme de base est abaissé dans la moyenne de — 20 à — 45 %.

On a beaucoup discuté sur la valeur du cholestérol sanguin, légèrement augmenté suivant certains auteurs, pour d'autres normal ou abaissé. On ne retrouve pas en tout cas l'élévation importante qu'il affecte dans le myxœdème vrai. Les protéines du sérum sont abaissées ou normales.

Toutes les malades sont en état d'insuffisance surrénalienne accusée. L'hypoglycémie est intense, habituelle, constante, très peu influencée par l'alimentation. C'est cet état qui est responsable de la plupart des malaises éprouvés par les malades : nausées, vertiges, sueurs, contractures et convulsions. La valeur du glucose se maintient entre 0,30 gramme par litre de sang total et 0,75. Elle réagit très peu à l'ingestion de glucose, excessivement, par contre, à l'insuline.

En effet, les cas que nous avons trouvé dans la littérature et où cette épreuve a été tentée, se sont terminés par un coma hypoglycémique intense, qui même s'est trouvé, à une reprise, résistant au glucose intraveineux et à l'adrénaline. L'épreuve à l'hyperglycémie provoquée ne donne qu'une très faible augmentation du glucose sanguin dans les heures qui suivent l'ingestion, de l'ordre de 10 à 20 centigrammes. Par contre, elle est suivie très fréquemment trois heures après d'une réaction hypoglycémique très marquée, que nous avons relevée dans deux cas comprenant notre propre malade.

et qui peut s'accompagner de symptômes variables. On conçoit le danger de ce test, d'autant plus sérieux qu'il est méconnu. On comprend également, à la lumière de ces faits, que l'administration de glucose intraveineux, qui réveille presque miraculeusement les malades en état de coma profond, soit suivie de réaction plus grave encore que l'état initial, pourtant sérieux. L'hypoglycémie, habituelle, importante, peu sensible aux hormones surrénaliennes de synthèse, réagit très bien à la cortisone, qui amène très rapidement l'équilibre avec le dixième des doses thérapeutiques ordinaires.

Les autres signes de défaillance surrénalienne ont déjà été cités maintes fois : asthénie, hypotension à 8-9, quelquefois douleurs abdominales. La pigmentation manque presque partout. Par contre, nous l'avons retrouvée chez tous les malades de KYLIN.

Signalons, enfin, dans les signes habituels de déficience cortico-surrénalienne, l'extrême sensibilité aux extraits thyroïdiens qui peuvent déclencher le coma ou précipiter une évolution fatale.

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Les épreuves d'exploration des fonctions ovarienne et thyroïdienne ont été décrites plus haut, nous n'y reviendrons pas, mais nous nous étendrons sur les troubles de la régulation hypophyso-glandulaire, qui sont un gros appoint dans le diagnostic.

1) *Dosage de la folliculino stimuline urinaire.*

L'épreuve est intéressante parce qu'elle dose directement une hormone hypophysaire; mais elle est difficile à réaliser; sa valeur normale varie entre 6,6 et 53 unités; à l'état pathologique, elle descend nettement au-dessous de ces normes.

2) *Épreuve de tolérance à l'insuline.*

Énorme valeur diagnostique, car elle permet de différencier certaines formes de maladies de Sheehan de l'adénome langerhansien. Dans ce dernier, la glycémie chute d'une valeur minime au cours de l'épreuve, alors que la réaction est importante et durable dans la nécrose hypophysaire. Malheureusement, le danger est si grand que nous n'insisterons pas assez sur ce point; aucun auteur parmi ceux qui ont tenté l'expérience n'a osé la recommencer, et nous pensons que, quelle que soit son importance, l'épreuve de sensibilité à l'insuline est à rejeter formellement.

3) *Appréciation de la fonction surrénale.*

Elle est passée actuellement dans la pratique courante : les 17 cétostéroïdes sont abaissés de 9 à moins de 3 milligrammes; les 11 oxystéroïdes de 0,25 normalement à 0,05; l'éosinophilie sanguine est le plus souvent importante; le test de Thorn ne provoque qu'une réaction faible ou nulle.

4) *Signalons* comme trouvaille d'analyse isolée une anémie avec microcytose, accompagnée d'une leuco-

pénie et lymphocytose assez fréquentes. Ces phénomènes rentrent probablement dans le cadre de la microsplanchnie généralisée et de l'insuffisance thyroïdienne.

Évolution

Rarement aiguë d'emblée, avec hypoglycémie extrême que l'on réduit à grand-peine par une perfusion glucosée continue. Nous en avons relevé un cas ; c'est l'exception.

Le plus souvent, la maladie s'étale sur des années, la patiente est réduite à l'état de femme plante, vit à la charge de sa famille, ne s'occupant de rien autour d'elle. Ce fond pathologique étant recoupé d'accidents aigus, fréquents, très souvent mortels si une thérapeutique judicieuse basée sur un diagnostic précis n'arrive à sauver la malade. Si celle-ci n'y succombe pas, elle sera tardivement victime d'une affection intercurente, qui précipitera la cachexie et la mort. D'autres fois, ce sera le geste d'un praticien même averti qui déclenchera une catastrophe finale : extrait thyroïdien, désoxycorticostérone, hormone mâle, insuline même à doses infimes ont à leur passif, parmi les observations que nous étudiées, des incidents qui, s'ils n'ont heureusement pas été toujours mortels, ont compromis momentanément du moins l'équilibre de nos malades.

La guérison spontanée est rare. Sheehan n'en signale que trois cas sur 54 malades, aucune cependant dans les cas les plus graves. Si, chez les autres auteurs,

nous ne retrouvons pas de guérisons spontanées, c'est de façon certaine que les formes frustres ou monosymptomatiques étaient passées inaperçues, seuls les cas graves ayant été publiés.

L'éventualité d'une grossesse est signalée par Sheehan comme un moyen radical de guérir définitivement ses malades. Elle est cependant assez rare; nous insisterons plus loin sur les conditions et les moyens nécessaires pour l'obtenir.

Complications

Très fréquentes, elles peuvent survenir spontanément à tous les stades de la maladie. Une affection intercurrente revêtira une allure extrêmement grave, rompant l'équilibre précaire créé par les hormones de synthèse, résistant aux antibiotiques et évoluant en quelques jours vers la mort inévitable. D'autres fois, la malade sera victime d'accidents neurologiques à type de coma, qui sera réduit, pour récidiver quelques jours ou quelques semaines plus tard. Le traitement, efficace au début, perd petit à petit son activité.

Les complications peuvent même être créées par la main du médecin. Nous avons déjà signalé le danger de l'épreuve à l'insuline, même utilisée à la dose infinitésimale de une unité et demie. Tous les produits opothérapiques peuvent être l'occasion d'accidents. L'extrait thyroïdien à la faible dose de 30 milligrammes provoque des crises d'insuffisance surrénalienne aiguë grave et nous avons vu signaler le coup de fouet donné

à une septicémie aiguë, dans un cas, par ce produit. La désoxycorticostérone est à l'origine de fréquents œdèmes, sans pour cela avoir rétabli dans tous les cas tension artérielle, glycémie et équilibre des ions minéraux. Nous avons relevé au passif de l'hormone mâle un cas d'insomnie, qui a d'ailleurs cessé en remplaçant la voie intramusculaire par la voie perlinguale. Il n'est pas jusqu'au glucose qui ne provoque, après quelques heures, une hypoglycémie réactionnelle souvent très importante sur les courbes expérimentales et qui risque d'être dangereuse.

Signalons, pour terminer, les banales complications mécaniques, qu'il s'agisse d'escarres ou de paralysies du décubitus (nous avons rencontré un cas de paralysie bilatérale des péronniers), ou d'accidents infectieux dus à des injections ou des perfusions trop répétées ou trop prolongées.

Formes cliniques

Suivant la gravité, nous distinguerons des formes graves avec cachexies type Simmonds, évoluant pendant des années vers la mort, malgré l'opothérapie. A l'opposé, les cas bénins où manque en particulier l'atrophie génitale seront bien équilibrés par le traitement, et pouront même évoluer vers la guérison spontanée.

D'autres fois, l'affection revêtira un aspect monosymptomatique : l'allure générale pourra être celle d'un myxœdème de la ménopause. Mais les signes

atypiques de cette affection thyroïdienne, la valeur du métabolisme de base, le taux relativement bas du cholestérol sanguin, enfin l'absence de règles très ancienne, contrastant avec les ménométrorragies communes à ce stade de la vie, devront attirer l'attention du praticien sur l'origine hypophysaire de l'affection.

La forme où prédomine l'insuffisance surrénalienne évolue par crises de coma dont le diagnostic est difficile si la maladie n'est pas connue. Le traitement en était très difficile jusqu'à présent, mais le pronostic en a été amélioré depuis la cortisone qui, seule, peut relever sensiblement la glycémie.

D'autres malades se présentent comme des insuffisantes ovariennes, qu'un examinateur peu attentif risque de croire primitives. Le dosage des prolans urinaires, ainsi que les signes associés, mettront sur la voie du diagnostic.

D'autres consuteront pour anémie et seront classées et traitées comme telles, la déficience glandulaire n'ayant pas été remarquée.

Enfin, les crises aiguës constituent les formes neurologiques de l'affection.

Diagnostic

Basé sur l'anamnèse et sur la notion des défaillances pluriglandulaires, on mettra en jeu toutes les recherches biologiques nécessaires pour mettre en valeur cette carence.

Beaucoup de malades sont longtemps suivies et traitées pour anémie primitive. La formule sanguine permettra de douter de ce diagnostic et de provoquer des investigations plus poussées. L'anémie de Biermer, en tous cas, sera rejetée par l'absence de mégalocytose sanguine et de mégaloblastose médullaire.

Nous avons déjà indiqué les caractères qui distinguent la maladie du myxœdème vrai, en particulier celui de la ménopause, et permettent de supposer son origine hypophysaire.

On distinguera les formes surrénales de la véritable maladie d'Addison par l'absence de pigmentation, la rareté des douleurs abdominales; cependant, la plupart des signes sont les mêmes dans les deux affections. Le test de Thorn, en particulier, ne donnera que peu ou pas de chute des éosinophiles. La différence se fera sur les signes associés.

L'anorexie mentale constitue une grosse cause d'erreur dans les deux sens. Escamilla, en effet, analysant cinq cents cas publiés, n'en retint que cent comme authentiques, mettant en valeur une erreur de 75 %. L'absence d'antécédents gravidiques compliqués est de règle chez ces malades; le traitement psychothérapique pur fera merveille. En réalité, ces deux affections, que l'on se plaît à comparer, nous paraissent si fondamentalement différentes que l'erreur, actuellement, devrait être impossible.

L'hyperinsulinisme par adénome langerhansien est est difficile à éliminer dans les formes à prédominances hypoglycémiques. Théoriquement, seule l'épreuve de

tolérance à l'insuline peut trancher en montrant une réaction faible, mais nous avons déjà signalé les dangers de cette méthode qui en interdisent l'utilisation, et il vaudra mieux se baser sur les signes associés.

Dans beaucoup de cas, se posera le diagnostic des comas. Épilepsie, hypertension intracranienne seront évoquées; l'examen neurologique négatif et les signes somatiques évidents trancheront le diagnostic.

On pourra être enfin tenté d'étiqueter ménopause cette absence de retour de couches chez une multipare âgée, mais la malade est relativement jeune, et il manque les signes vasculaires et végétatifs, ainsi que les ménométrorragies habituelles à cette période de transition. Dans l'ensemble, le tableau sera plus grave et donnera l'éveil.

Traitement

On pourra éviter l'apparition de la maladie par la surveillance obstétricale, la transfusion et réanimation aux femmes en couches atteintes de collapsus.

Une fois l'affection installée, on cherchera, sinon à guérir les malades, du moins à les maintenir en état acceptable par une opothérapie bien conduite.

L'éventualité d'une nouvelle grossesse amène, d'après Sheehan, cent pour cent de guérisons. Ce n'est cependant possible que chez des sujets qui n'ont pas d'atrésie vaginale et chez lesquels la dispareunie et la perte de libido ne sont pas suffisamment intenses pour entraîner la cessation de tout coït. Même dans les cas extrêmes,

la tentative de provoquer une nouvelle maturation des organes génitaux peut être couronnée de succès (cf. SHEEHAN, 1939). On devra utiliser dans ce but les procédés de traitement de l'aménorrhée primaire avec infantilisme, en commençant par une imprégnation folliculinique intense et prolongée (plus d'un mois), puis en additionnant successivement progestérone et gonado-trophines. Une série de cycles artificiels sera ainsi amorcée, sans avoir obligatoirement pour conséquence le retour de menstrues régulières, mais qui amèneront le plus souvent l'ovulation qui manquait jusque-là. Aucune précaution hygiénique particulière n'est à prendre pendant la grossesse: par contre, il faudra prévoir, dès le huitième mois, l'hospitalisation obligatoire de la malade avec groupage et réserve de sang. Toutes les causes éventuelles de dystocie seront recherchées, et l'on n'hésitera pas à pratiquer une césarienne de préférence à un accouchement prématuré provoqué. Si la guérison est obtenue dans ces conditions, une nouvelle grossesse sera fortement déconseillée, car une complication déclencherait de nouveau et de façon certaine la maladie.

La technique des greffes hyophysaires a donné, d'après ses auteurs, des résultats miraculeux. Nous avons déjà signalé nos critiques et nos doutes. De plus, sa réalisation est difficile en ce sens qu'il est indispensable de se procurer un veau et de le sacrifier au voisinage immédiat de la salle d'opération, dans des conditions chirurgicales et au moment précis où la malade est prête à recevoir sa greffe; tout cela nécessite une série de gestes inhabituels pour le chirurgien, et qui doivent

de plus être minutieusement réglés. Quoiqu'il en soit, l'expérience mérite d'être reprise.

L'opothérapie sera uniquement substitutive et devra être poursuivie toute la vie de la malade. Depuis Glinsky, les extraits hypophysaires n'ont pas progressé et n'ont jamais donné de résultats.

Le glucose sera toujours utilisé dans les cas d'urgence, mais en raison de son effet hypoglycémiant secondaire, on devra y associer constamment les hormones surrénales. Signalons de plus les complications septiques possibles. Quant à la dose, c'est celle qui est nécessaire à la réduction du coma.

Les hormones ovariennes ont leur intérêt, car elles diminuent l'insuffisance génitale et agissent sur le psychisme. On utilisera les œstrogènes de synthèse et la progestérone. Ce traitement sera aidé par les gonadotrophines, suivant la méthode des cycles artificiels.

L'extrait thyroïdien sera distribué avec parcimonie, à la dose très prudente de 2 à 5 centigrammes au début et qui pourra être augmentée par la suite. On surveillera l'apparition d'accidents par la mesure de la tension artérielle, ainsi que le dosage de la glycémie et des stéroïdes urinaires.

Les hormones surrénaliennes sont nombreuses et variées; on en utilisera toute la gamme : la désoxycorticostérone, à raison de 2 milligrammes par injection deux fois par jour au début, permettra de relever la tension et de rétablir l'équilibre hydrominéral sanguin. On y adjoindra toujours l'hormone extractive, tant en solution aqueuse que huileuse. Les implants pourront

être utilisés, mais après avoir longtemps tâté la susceptibilité des malades par des injections répétées, en surveillant l'apparition d'œdèmes, d'anurie et d'hypertension.

Un immense progrès a été réalisé récemment avec la cortisone, que l'on utilisera par voie intramusculaire à raison d'une dizaine de milligrammes par jour. Bien entendu, elle ne sera donnée que sous surveillance étroite, mais les améliorations notées dans les deux observations où elle fut utilisée permettent les plus grands espoirs ; il est certain que c'est la seule hormone capable de relever la glycémie en cas de crises graves et répétées.

En conclusion, les progrès réalisés au cours de ces dernières années, permettent d'éclaircir le pronostic de ces malades et d'espérer que, dans un avenir proche, elles pourront tout comme les diabétiques, se maintenir en état d'équilibre stable et parfait.

CONCLUSION

1. Nous apportons l'observation d'une forme assez sévère de la maladie de Sheehan, qui a pu être améliorée de façon très satisfaisante par l'opothérapie. La malade est actuellement en bonne santé, et nous la revoyons de temps en temps pour régler la conduite du traitement.

2. A ce propos, nous avons revu les observations citées par les divers auteurs. Sur une centaine de cas, dont nous avons pu obtenir la référence, nous en avons trouvé cinquante décrits en détails, et en avons retenu quinze comme particulièrement intéressants et dont nous avons rapporté les observations dans leurs grandes lignes.

De cette étude, nous avons pu déduire la fréquence du syndrome, bien supérieure à celle que ne laisseraient supposer le petit nombre de cas publiés. Ceci s'explique par les erreurs auxquelles donne lieu cette maladie, dont les cas légers sont pris pour une toute autre affection, suivant les symptômes prédominants, et dont les malades sévèrement atteintes meurent souvent avant que l'on ne porte le diagnostic.

La caractéristique dominante de l'affection est son étiologie, le début s'installant toujours dans les suites de couches compliquées d'hémorragie et de collapsus. Une maladie de Simmonds qui admettrait une autre origine serait fortement sujette à caution. En tout cas, elle ne saurait être classée dans le cadre du syndrome de Sheehan.

Le temps de latence généralement décrit par les auteurs, n'est jamais retrouvé dans la pratique. Seule, la cachexie terminale est tardive, et l'interogatoire de malades vues même plus de dix ans après l'accouchement causal retrouve de façon constante la survenue immédiate de tous les symptômes cardinaux de la maladie.

Signalons enfin que, contrairement à l'opinion répandue dans le public médical, il s'agit d'insuffisance hypophysaire, et non d'une cachexie hypophysaire, car l'amaigrissement est un symptôme très inconstant et le plus souvent tardif.

3. Le pronostic reste grave ; toutes les malades, même en traitement, ne sont jamais à labri de complications infectieuses ou d'insuffisance surrénalienne aiguë. Il faut cependant distinguer les formes rebelles, résistantes à toutes les hormones, des formes légères pouvant même guérir spontanément. De plus, les progrès réalisés tous les jours éclaircissent toujours davantage l'avenir de ces malades.

4. Enfin, le traitement est difficile, complexe, et la

plus grande prudence s'impose. Les manifestations pluriglandulaires obligent à utiliser toute la gamme des hormones, suivant une posologie très variée suivant les malades. Il s'agit d'ailleurs de personnes fragilisées, sensibles autant aux médicaments qu'à tous les autres agents extérieurs, et dont le traitement devra être surveillé avec soin pour prévenir toute réaction individuelle.

Vu : *Le Président de Thèse,*

P. MÉRIEL.

Vu : *Le Doyen,*

LEFEBVRE.

Vu et Permis d'imprimer :
Toulouse, 25 juin 1952.
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

Glinski (L. K.). — 1913, a) *Przgl. Lek.*, 4, 13.
— b) *Dtsch. Mediz. Wschr.*, 39, 473.

Eskil Kylin. — Ergebnisse von 24. Hypophysentransplantationen, 1938, 15. *Klinische Wochenscrift.*

Sheehan. — 1938. *Lancet*, t. 2.
— 1939. *Lancet*, t. 1, pp. 818-820.

Cooke (R. T.), Simmonds (M. D.). — Disease due to necrosis of anterior pituitary : carcinoma of the stomach. *British Medical Journal*, 13 oct. 1945, 493-495.
— *Am. Journ. Obst.*, 52, 1946.

Hausmann (W.), M. R. C. P., Kalinowski and Le Marquand (H. S.). — Two cases of simmond's disease. *British Medical Journal*, 28 avril 1951.

Cook. — Postpartum necrosis of anterior pituitary, *Arch. Int. Med.*, avril 1951, 4.

Eward, Clark, Murray, Adolph. — *Arch. neuropsychiatry*, juin 1951, 65, n° 6.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION. 7

I. — OBSERVATION. 10

II. — HISTORIQUE. 14

III. — CLINIQUE. 26

— Étiologie. 26

— Anatomie pathologique. 27

— Pathogénie. 28

— Clinique. 28

— Diagnostic biologique. 32

— Évolution. 34

— Complications. 35

— Formes cliniques. 36

— Diagnostic. 37

— Traitement. 39

IV. — CONCLUSION. 43

V. — BIBLIOGRAPHIE. 46